

令和元年5月29日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16142

研究課題名(和文)モデル動物を用いた骨格筋におけるインスリンシグナルの役割の解明

研究課題名(英文)The roles of insulin signaling in skeletal muscle in a murine model

研究代表者

相原 允一(AIHARA, MASAKAZU)

東京大学・医学部附属病院・特任臨床医

研究者番号：60779362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：骨格筋特異的IRS-1欠損マウス、骨格筋特異的IRS-2欠損マウス、骨格筋特異的IRS-1/2ダブル欠損マウスの3系統のマウスを作製し、骨格筋におけるインスリンシグナルとIRSの役割を検討した。

骨格筋特異的IRS-1/2ダブル欠損マウスにおいて、体重と骨格筋量の減少を認めたこと、同マウスにおいてIGF-1抵抗性を認めたこと等から、骨格筋におけるインスリンシグナルは、インスリン受容体シグナルよりもIGF-1受容体シグナルが主体であり、主に骨格筋量の維持に関与していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インスリンシグナル(特にIGF-1受容体シグナル)が骨格筋量の維持に重要であることが示唆された。近年の高齢社会において、骨格筋量低下等を特徴とするフレイルは重要な病態であると考えられているが、この病態ではインスリン抵抗性を呈することが知られており、本研究成果はフレイルとインスリンシグナルの病態解明において一石を投じたと考えられる。今後、このマウスのフレイルモデルマウスとしての研究推進や、フレイルの発症・重症化予防におけるインスリンシグナル(特にIGF-1受容体シグナル)の観点からの研究推進に大きな意義を持つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The roles of insulin signaling and IRSs in skeletal muscle were investigated, generating three lines of IRS knock-out mice, skeletal muscle specific IRS-1 knock-out mice, skeletal muscle specific IRS-2 knock-out mice, and skeletal muscle specific IRS-1/2 double knock-out mice.

Only skeletal muscle specific IRS-1/2 double knock-out mice had phenotypes; loss of body weight, reduction of skeletal muscle mass and IGF-1 resistance. Therefore, it was thought that IGF-1 receptor signaling, not insulin receptor signaling, was crucial to maintain body weight and skeletal muscle mass.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病 骨格筋 インスリンシグナル インスリン受容体基質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インスリン受容体基質 (insulin receptor substrate : IRS) はインスリンシグナルにおける重要な分子として知られている。一方、骨格筋はヒトにおいて最大のブドウ糖消費臓器であり、正常耐糖能維持に重要な役割を果たしている。これまでの各種モデル動物の解析から、骨格筋では主に IRS-1 が主要な IRS として機能していると予想されるが、他臓器との相互作用、代謝異常などの影響が除外できず、IRS の生理的役割の検討には不十分であった。また、我々は運動時に骨格筋の IRS-2 の発現量が上昇することを見出しており、IRS-2 が運動時に何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。

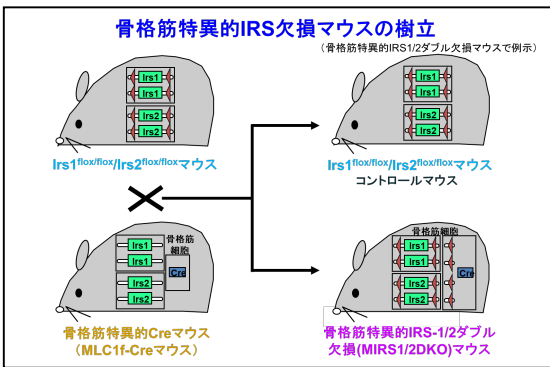
2. 研究の目的

骨格筋特異的に IRS を欠損したマウスを用いて骨格筋でのインスリンシグナルの役割を解明することで、最大のブドウ糖消費臓器である骨格筋を標的とした新規糖尿病薬の開発や運動療法の新たな知見を得られると期待される。

3. 研究の方法

骨格筋特異的に IRS-1 欠損 (MIRS1KO) マウス、骨格筋特異的に IRS-2 欠損 (MIRS2KO) マウス、骨格筋特異的に IRS-1/2 ダブル欠損 (MIRS1/2DKO) マウスの 3 系統のマウスを作製し、骨格筋におけるインスリンシグナルと IRS の役割を検討した (図 1)。

図 1 : 骨格筋特異的に IRS 欠損マウスの樹立



4. 研究成果

3 系統のマウスのいずれも糖負荷試験、インスリン負荷試験においてコントロールマウスと有意差を認めず、骨格筋のインスリンシグナルは骨格筋の糖代謝にはあまり関与していない可能性が示唆された。一方、MIRS1KO マウス、MIRS2KO マウスでは認められなかった表現型として、MIRS1/2DKO マウスにおいて、体重と骨格筋量の減少を認めた (図 2、図 3)。IGF-1 受容体シグナルが関与している可能性を考え、IGF-1 負荷試験を行ったところ、明らかな IGF-1 抵抗性を認めた (図 7)。より分子的にこのことを確認するため、下大静脈より IGF-1 を投与し、ウエスタンブロット法で Akt のリン酸化を評価したところ、MIRS1/2DKO マウスにおいて Akt のリン酸化は有意に低下していた。以上より、骨格筋におけるインスリンシグナルは、インスリン受容体シグナルよりも IGF-1 受容体シグナルが主体であり、主に骨格筋量の維持に関与していると考えられた。

図 2 : MIRS1/2DKO は体重が減少していた

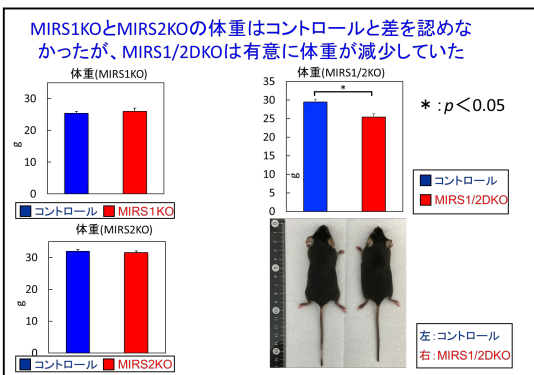
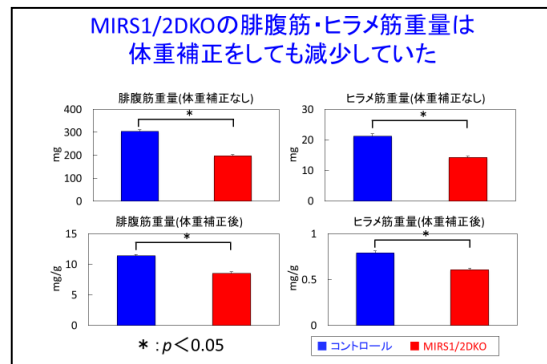
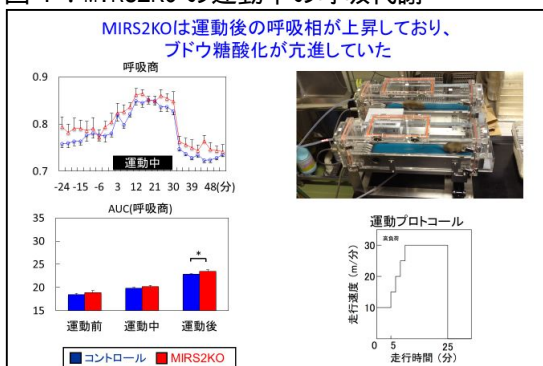


図 3 : MIRS1/2DKO の骨格筋重量は低下していた



また、MIRS2K0 マウスに運動負荷を行い、運動における IRS-2 の役割を検討した。運動時の呼吸代謝測定を測定したところ、運動前、運動中は差を認めなかったが、運動後の呼吸相が MIRS2K0 マウスでは上昇していた(図4)。インスリンの持つ同化ホルモンとしての作用を考慮すると、骨格筋における IRS-2 は運動後のグリコーゲン合成に関与している可能性が示唆された。

図4：MIRS2K0 の運動中の呼吸代謝



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 6 件)

相原允一、窪田直人、窪田哲也、井上真理子、林高則、桜井賛孝、岩本真彦、高本偉碩、門脇孝「骨格筋における IRS-2 の役割の解明」2019 年 第 62 回 日本糖尿病学会 年次学術集会(仙台)

相原允一、窪田直人、窪田哲也、林高則、桜井賛孝、岩本真彦、高本偉碩、山内敏正、門脇 孝「骨格筋におけるインスリン受容体基質の役割の解明」2019 年 第 34 回日本糖尿病・肥満動物学会(福岡)

相原允一、窪田直人、窪田哲也、林高則、桜井賛孝、岩本真彦、高本偉碩、山内敏正、門脇 孝「骨格筋におけるインスリン受容体基質の役割の解明」2018 年 第 39 回日本肥満学会(神戸)

相原允一、窪田直人、窪田哲也、林高則、桜井賛孝、岩本真彦、高本偉碩、山内敏正、門脇 孝「骨格筋におけるインスリン受容体基質の役割の解明」2018 年 第 19 回アイポサイエンス・シンポジウム(大阪)

相原允一、窪田直人、窪田哲也、井上真理子、林高則、桜井賛孝、岩本真彦、高本偉碩、門脇孝「骨格筋における IRS-2 の役割の解明」2017 年 第 38 回 日本肥満学会(大阪)

相原允一、窪田直人、窪田哲也、井上真理子、林高則、桜井賛孝、岩本真彦、高本偉碩、門脇孝「骨格筋における IRS-2 の役割の解明」2017 年 第 60 回 日本糖尿病学会 年次学術集会(名古屋)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等：特になし

6. 研究組織

(1)研究分担者：特になし

(2)研究協力者：特になし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。